

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Caso clínico interactivo: Mujer de 30 años con infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia.  
Análisis de Casos**

**Felipe Stacey Ruales**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 28 de septiembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Caso clínico interactivo: Mujer de 30 años con infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia.**

**Felipe Stacey Ruales**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico:

Luis Alberto Pedroza, PhD

Firma del profesor:

---

Quito, 28 de septiembre de 2018

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Felipe Stacey Ruales

Código: 00110676

Cédula de Identidad: 1714883046

Lugar y fecha: Quito, 28 de septiembre de 2018

## RESUMEN

Este trabajo presenta la evolución de una paciente con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. Esta se presentó con infecciones recurrentes del tracto respiratorio bajo, infecciones de patógenos inusuales e infecciones gastrointestinales crónicas. Luego de un análisis de posibles causas secundarias para una inmunodeficiencia secundaria se solicitaron pruebas inmunológicas donde se evidenció una hipogammaglobulinemia. La importancia de este caso no solo radica en que la inmunodeficiencia común variable es la deficiencia inmune sintomática más común sino también porque es común que exista una demora en el diagnóstico debido a una falta de conocimiento sobre la misma. La demora en el diagnóstico influye inmensamente en el pronóstico y calidad de vida del paciente por lo cual es vital su reforzamiento. De la misma forma se busca hacer un énfasis de cuando sospechar una inmunodeficiencia primaria en un paciente con infecciones a repetición.

Palabras Claves: Inmunodeficiencia común variable, infecciones recurrentes, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia primaria, deficiencia inmune sintomática.

## ABSTRACT

This work presents the evolution of a patient with a diagnosis of common variable immunodeficiency. This patient presented recurrent lower respiratory tract infections, infections due to unusual pathogens and chronic gastrointestinal infections. After excluding possible causes for a secondary immunodeficiency, immunologic tests were solicited and a hipogammaglobulinemia was found. The importance of this case not only lies in that common variable immunodeficiency is the most common symptomatic immunologic deficiency, but also because most have a delay in the diagnosis due to lack of knowledge from general practitioners. This delay affects the prognosis of the patient and the quality of life so the reinforcement of this pathology is crucial. This work also tries to emphasize the clues to when investigate a primary immunodeficiency.

Key words: Common variable immunodeficiency, recurrent infections, hipogammaglobulinemia, primary immunodeficiency, symptomatic immunologic deficiency.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos generales .....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>11</b>
<b>HISTORIA CLÍNICA.....</b>	<b>12</b>
Motivo de Consulta.....	12
Enfermedad Actual.....	12
Antecedentes Patológicos Personales .....	12
Hábitos.....	13
Examen Físico .....	13
<b>ANÁLISIS.....</b>	<b>16</b>
Evolución.....	17
Exámenes de laboratorio.....	17
Exámenes de Imagen.....	18
Manejo.....	18
Evolución.....	19
Investigación posible inmunodeficiencia .....	19
Evolución.....	19
Investigación posible inmunodeficiencia .....	20
Valoración tipo de inmunodeficiencia .....	26
Confirmación de inmunodeficiencia común variable.....	29
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista inicial de problemas.....	15
Tabla 2. Lista de Hipótesis diagnósticas .....	15
Tabla 3. Biometría Hemática .....	17
Tabla 4. Química Sanguínea: Marcadores Inflamatorios .....	17
Tabla 5. Lista secundaria de problemas .....	21
Tabla 6. Hipótesis diagnósticas secundarias .....	22
Tabla 7. Química sanguínea.....	23
Tabla 8. Coprológico .....	23
Tabla 9. Elemental y microscópico de orina.....	24
Tabla 10. Inmunológico .....	24
Tabla 11. Otros exámenes .....	25
Tabla 12. Evaluación de Inmunoglobulinas .....	26
Tabla 13. Causas de Hipogammaglobulinemia.....	28
Tabla 14. Condiciones asociadas a una inmunodeficiencia secundaria.....	38
Tabla 15. Infecciones comunes presentes en la inmunodeficiencia común variable. ....	39
Tabla 16. Defectos inmunológicos en la inmunodeficiencia común variable.....	40

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Radiografía de la paciente .....	41
Figura 2. Algoritmo para determinar el sitio apropiado para el tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad en adultos.....	42
Figura 3. Algoritmo de tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad para pacientes con necesidad de tratamiento hospitalario. ....	43
Figura 4. Algoritmo de transición de tratamiento para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de IV a oral.....	44
Figura 5. Citometría de flujo del paciente. ....	45
Figura 6. Manifestaciones más comunes en la inmunodeficiencia común variable.....	46
Figura 7. Autoinmunidad en la inmunodeficiencia común variable. ....	47



## INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia común variable es el trastorno de deficiencia inmunitaria más común en la adultez (1:25.000 a 1:75.000) (Hausmann & Warnatz, 2014). A pesar de esto, existe un gran lapso desde que empiezan los síntomas hasta su diagnóstico. Se habla de una demora de 4-10 años (Kumar & Batia, 2013), lo cual ocasiona que haya un retraso en el inicio del tratamiento causando daños crónicos permanentes especialmente a nivel pulmonar. Esta enfermedad se da por una disfunción a nivel de células dendríticas y de células B y T. Las células B, de esta forma, no pueden diferenciarse a células plasmáticas las cuales normalmente secretarían inmunoglobulinas. Debido a esto existe una reducción de los niveles de inmunoglobulinas séricas y una ausencia o baja respuesta a las inmunizaciones (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016). La clínica de esta patología comienza en la adolescencia y se la puede caracterizar en 2 fenotipos: infeccioso y no infeccioso (Cunningham-Rundles, The many faces of common variable immunodeficiency, 2012). El carácter infeccioso es sin duda el más común (94% de los pacientes lo presenta) (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016) manifestándose sobre todo como infecciones sinopulmonares como neumonías, otitis media, rinosinusitis aguda y crónica, entre otros (Hogan & Wilson, 2017). En cuanto a la afectación no infecciosa existe una gran variedad de presentaciones, entre las más comunes están la autoinmunidad hematológica o de un órgano específico (29% de los pacientes la presenta) y la enfermedad pulmonar crónica (29%). A lo largo de la enfermedad, debido a las infecciones pulmonares recurrentes, se desarrollan alteraciones crónicas

estructurales como bronquiectasias y engrosamientos de la pared bronquial (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016). Estas alteraciones al igual que la alta propensión hacia las malignidades son la principal causa de mortalidad en estos pacientes y resalta la importancia de un diagnóstico, seguimiento y tratamiento temprano (Cunningham-Rundles, The many faces of common variable immunodeficiency, 2012).

## CASO CLÍNICO PARA ENSEÑANZA MÉDICA

### OBJETIVOS

#### Objetivos generales

- El objetivo general de este estudio es ampliar los conocimientos de los estudiantes de medicina en cuanto al abordaje diagnóstico y manejo de la inmunodeficiencia común variable.

#### Objetivos específicos

- Conocer cuál es el manejo adecuado de las enfermedades infecciosas respiratorias y conocer cuando es necesario investigar sobre posibles causas de infecciones a repetición.
- Aprender sobre el diagnóstico diferencial de una hipogammaglobulinemia
- Aprender sobre la fisiopatología de la inmunodeficiencia común variable.
- Aprender sobre la clínica de la inmunodeficiencia común variable
- Aprender sobre el correcto manejo de la inmunodeficiencia común variable.

## HISTORIA CLÍNICA

Paciente femenina de 30 años, mestiza, nacida en Quito y residente en Machachi.

### Motivo de Consulta

“Tos con esputo y dificultad para respirar”

### Enfermedad Actual

Paciente refiere que hace aproximadamente 12 días presentó rinorrea, fiebre y dolor facial (EVA 8/10) que se exacerbaba cuando se inclinaba para adelante. Debido a esta sintomatología ingirió medicación para el dolor de cabeza (Paracetamol 500mg cada 6 horas por 5 días) sin mayor mejoría. Luego, hace 4 días comienza a presentar una tos mucopurulenta, disnea, fiebre y escalofríos. No refiere haber realizado viajes recientes.

### Antecedentes Patológicos Personales

Paciente refiere haber sido diagnosticada de una infección faríngea por *Corynebacterium diphtheriae* hace 8 años a pesar de haber recibido todas sus vacunaciones. Paciente además refiere haber tenido múltiples cuadros de diarreas persistentes que fueron resueltas con gran dificultad desde que tiene 20 años. La paciente refiere que debido a las diarreas ha tenido variaciones importantes de peso. En los últimos 6 meses refiere pérdida de más de 5kg. Además paciente refiere haber sido hospitalizada por una neumonía hace aproximadamente 2 años.

Antecedentes patológicos quirúrgicos: Paciente no refiere.

Antecedentes Ginecológicos/Obstétricos: Paciente con una gesta previa, parto normal sin complicaciones. FUM hace 8 días, ciclos menstruales regulares con sangrado normal.

Alergias: Paciente refiere tener alergia alimentaria a la leche desde niña.

### **Antecedentes Patológicos Familiares**

Paciente refiere que su madre tiene hipertensión y diabetes mellitus tipo 2.

### **Hábitos**

- No refiere drogas, alcohol ni tabaco.
- Inicio de vida sexual: 17 años
- Parejas sexuales: 3
- Paciente refiere tener actividad sexual con su novio con preservativo y refiere tener una vida sexual monógama.

### **Examen Físico**

1. Signos vitales
  - a. FC: 101 lpm
  - b. SaO<sub>2</sub>: 81%
  - c. TA: 125/85
  - d. FR: 25
  - e. Temperatura: 39.2°C
2. Paciente consiente, orientada, agitada
3. Piel: Labios levemente cianóticos.

4. Ojos: Conjuntivas claras, escleras anictéricas.
5. Mucosas orales: Hidratadas
6. Cuello: Sin adenopatías
7. Corazón: Ruidos cardíacos rítmicos sin evidencia de soplos a la auscultación.
8. Pulmones: Murmullo vesicular conservado, se auscultan crepitantes en base pulmonar derecha.
9. Abdomen: Suave, depresible, no doloroso a la palpación. Ruidos hidroaéreos presentes. Aparente esplenomegalia.
10. Extremidades: Pulsos distales presentes, sin edema.

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1.	(Antecedente familiar)	Madre con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2	P	
2.	Desde la niñez	Alergia alimenticia a la leche	P	
3.	Hace 10 años	Diarreas crónicas persistentes	P	
4.	Hace 8 años	Difteria faringoamigdalina	P	
5.	Hace 2 años	Neumonía	P	
6.	Hace 12 días	Rinorrea, fiebre y dolor facial	P	V
7.	Hace 4 días	Tos mucopurulenta	A	IV
8.	Hace 4 días	Fiebre (39.2 °C) y escalofríos	A	II
9.	Hace 4 días	Disnea y taquipnea (FR:25)	A	I
10.	Hace 4 días	Taquicardia (101 lpm)	A	
11.	Hace 4 días	Hipoxemia (SaO <sub>2</sub> : 81%)	A	I
12.	Hace 4 días	Crepitantes base pulmonar derecha	A	III

Tabla 1. Lista inicial de problemas

#	Diagnóstico	Justificación
1.	Neumonía	7,8,9,11,12
2.	Bronquitis aguda	6, 11, 12
3.	Faringitis aguda	7, 8

Tabla 2. Lista de Hipótesis diagnósticas

## ANÁLISIS

### 1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable del paciente? ¿Cuál sería su siguiente paso para teniendo en cuenta su hipótesis diagnóstica?

El diagnóstico más probable de este paciente es una neumonía. La neumonía se la diagnostica en un paciente con clínica compatible con el cuadro (fiebre, disnea, tos con esputo) más un infiltrado en una radiografía de tórax. (Bartlett, 2018) Es decir, necesitaríamos solicitar una radiografía de tórax AP.

### 2. ¿Cuál es el mecanismo causal de la neumonía en este paciente, y cuál fue la infección previa más probable que desencadenó esta?

El mecanismo causal de esta neumonía es probablemente la microaspiración (Marrie & File, 2018). La infección previa que pudo haber desencadenado la neumonía fue una rinosinusitis aguda. En un paciente que se presenta con descarga nasal purulenta de menos de 4 semanas y obstrucción nasal y/o dolor facial se debe considerar este diagnóstico. Debido a que estos síntomas fueron persistentes por más de 10 días se debe sospechar de una etiología bacteriana. La Sociedad Americana de Infectología al igual que la Academia Americana de Otorrinolaringología utilizan los siguientes criterios para el diagnóstico de una rinosinusitis bacteriana aguda:

- a) Síntomas/signos persistentes compatibles con rinosinusitis aguda de 10 días o más de evolución sin evidencia de mejoría clínica o
- b) Sintomatología grave (descarga purulenta nasal o dolor facial por al menos 3-4 días consecutivos) o fiebre alta (>39°C) o
- c) Síntomas de una infección viral respiratoria alta que parece mejorar pero luego empeora con síntomas más severos (fiebre, cefalea, rinorrea) luego de 5-6 días



(Patel & Hwang, 2018)

## Evolución

Debido a los diagnósticos presuntivos del paciente se realizó una radiografía AP de tórax además de exámenes complementarios de laboratorio que se muestran a continuación:

## Exámenes de laboratorio

	Valor paciente	Valor referencial
<b>Leucocitos</b>	<b>12,9</b>	4,29- 9,87 x 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Neutrófilos</b>	<b>8,5</b>	3,5-7,0 x 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Linfocitos</b>	1,2	1,0-4,0 x 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Hemoglobina</b>	<b>12,3</b>	12,7-16,20 g/dL
<b>Hematocrito</b>	<b>41</b>	43,3-52,8%
<b>VCM</b>	90,2	80,70-95,40 fl
<b>HCM</b>	31,6	27,50-32,60 pg
<b>Plaquetas</b>	280	177 - 350 x 10 <sup>3</sup> /μL

Tabla 3. Biometría Hemática

	Valor paciente	Valor referencial
<b>Procalcitonina</b>	<b>1.2</b>	<0.1 ng/mL
<b>PCR</b>	<b>42</b>	<10 mg/L

Tabla 4. Química Sanguínea: Marcadores Inflamatorios

## Exámenes de Imagen

### Radiografía de tórax:

Se evidencia infiltrado nodular en base pulmonar derecha (Anexos: Figura 1)

## Manejo

### 3. ¿Cuál sería su manejo inicial para el paciente?

Con los resultados de la radiografía de tórax (infiltrado nodular en base pulmonar derecha) y la clínica del paciente (fiebre, disnea y tos con esputo) podemos establecer el diagnóstico de una neumonía lobar derecha de posible etiología de patógenos típicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, estreptococos del grupo A, *Moraxella catarrhalis*). Debido a que el paciente posee una saturación de oxígeno baja (menor a 92%) se requiere su hospitalización para un manejo adecuado (Ver Anexos: Figura 2). Se debería iniciar un tratamiento empírico para la neumonía con ceftriaxona 1gr IV QD + Azitromicina 500mg IV QD (Ver Anexos: Figura 3) Con el tratamiento antibiótico debería verse una mejora en la clínica del paciente en las siguientes 48-72 horas (File, 2018). Luego de una mejora del paciente: hemodinámicamente estable, mejora clínica, tolerabilidad oral y mejora en la fiebre, estado respiratorio y conteo de leucocitos se puede considerar el alta del paciente para completar con tratamiento oral en su domicilio. (Ver Anexos: Figura 4)

## **Evolución**

Durante los dos primeros días de hospitalización la paciente tuvo una adecuada evolución (disminución de los marcadores inflamatorios como la procalcitonina y el PCR) y luego de mantenerse asintomática se decidió dar el alta para completar el esquema antibiótico oral en su domicilio (Amoxicilina 500mg VO TID + Azitromicina 500 mg VO QD por 5 días. Debido a los antecedentes de infecciones recurrentes al igual que el antecedente de infección por una bacteria previamente vacunada se solicitó a la paciente un control para una valoración de su mejoría al igual que para buscar causas de posible inmunodeficiencia.

## **Investigación posible inmunodeficiencia**

### **4. ¿Cuál sería la primera causa de inmunodeficiencia a investigar?**

La causa más común de inmunodeficiencia a nivel mundial es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Aunque la paciente refiere utilizar preservativo y tener una pareja estable, igual se tiene que descartar esta infección debido a su alta prevalencia.

## **Evolución**

Prueba de 4ta generación para VIH-1 y VIH-2 "inmmunoassay" NEGATIVA

## Investigación posible inmunodeficiencia

### 5. ¿Cuándo sospecharías una inmunodeficiencia primaria en un adulto?

La sospecha de una inmunodeficiencia primaria en un adulto debería darse cuando presente cualquiera de los siguientes enunciados:

- a) Cuatro o más infecciones que requieran antibióticos en un año (Ej. sinusitis, bronquitis, neumonía, otitis media especialmente si esta es perforada)
- b) Infecciones con recurrencias o infecciones que no responden a terapia antibiótica y que necesitan antibiótico intravenoso
- c) Dos o más infecciones bacterianas severas (osteomielitis, artritis séptica, meningitis, septicemia o celulitis)
- d) Dos o más neumonías confirmadas por radiografías dentro de tres años (especialmente si severas al punto que necesitan hospitalización o terapia intravenosa)
- e) Infecciones de localización o de patógeno inusual
- f) Abscesos profundos de piel, nódulos linfáticos, u órganos internos
- g) Diarrea crónica con pérdida de peso (especialmente por *Campylobacter* o criptosporidiosis)
- h) Candidiasis vulvovaginal persistente en ausencia de administración reciente de antibióticos
- i) Fiebre prolongada, recurrente y de origen desconocido
- j) Historia familiar de inmunodeficiencia primaria

(Pasternack, 2018)

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo	Jerarquización
1.	(Antecedente familiar)	Madre con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2	P	
2.	Desde la niñez	Alergia alimenticia a la leche	P	IV
3.	Hace 10 años	Diarreas crónicas persistentes	P	III
4.	Hace 8 años	Difteria faringoamigdalina	P	I
5.	-	Neumonías a repetición (2 en menos de 2 años)	P	II
3.	Ahora	Anemia normocítica normocrómica	A	V

Tabla 5. Lista secundaria de problemas

#	Diagnóstico	Justificación
1.	Inmunodeficiencia secundaria:	
	a) Infección por virus de inmunodeficiencia humana	3,4 ,5
	b) Mieloma múltiple	3,5, 6
	c) Diabetes mellitus	3, 4, 5
	d) Insuficiencia renal	3, 4, 5
	e) Insuficiencia hepática	3, 4, 5
	f) Lupus sistémico	3, 4, 5
	g) Trastornos de pérdida de proteínas (Síndrome nefrótico, linfangiectasia intestinal)	3, 4, 5
2.	Inmunodeficiencia primaria	
	a) Inmunodeficiencia común variable	2, 3, 4, 5
	b) Enfermedad granulomatosa crónica	3, 4, 5
3.	Fibrosis quística	3, 5

Tabla 6. Hipótesis diagnósticas secundarias

Se realizaron exámenes complementarios para poder descartar otras causas de inmunodeficiencia:

	Valor del paciente	Valor referencial
Na <sup>+</sup>	142	135-145 mEq/L
K <sup>+</sup>	3,8	3,5-5,1 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	100	95-107 mEq/L
Ca <sup>2+</sup>	9,2	8,5-10,2 mg/dL
Creatinina	0,8	0,5-0,9 mg/dL
Urea	28,2	16,60-48,50 mg/dL
Glucosa	82	70-100 mg/dL
AST/GPT	25	10-41 U/L
ALT/GOT	30	5-37 U/L
Proteínas totales	7,5	6,6-8,7 g/dL
Albúmina	4,2	3,5-5,2 g/dL
Globulina	2,8	2,1-3,0 g/dL

Tabla 7. Química sanguínea

Examen	Resultado
Color	Café
Aspecto	Homogénea
Consistencia	Líquida
Restos alimenticios	+
Flora bacteriana	Normal
Parásitos	Positivo Trofozoitos de Giardia lamblia

Tabla 8. Coprológico

Examen	Resultado
Color	Amarillo
Aspecto	Transparente
pH	6
Densidad	1015
Leucocitos	Negativo
Nitritos	Negativo
Proteínas	Negativo
Glucosa	Negativo
Cetonas	Negativo
Urobilinógeno	Normal
Bilirrubina	Negativo
Sangre	Negativo
Hemoglobina	Negativo
Células bajas	Algunas
Hematíes	1-2x campo
Píocitos	2-4x campo
Bacterias	+
Electroforesis de proteínas en orina	Normal

Tabla 9. Elemental y microscópico de orina

Examen	Resultado
Test de dihidrorodamina	Negativo
$\beta$ 2 microglobulina	Negativo
Coombs	Negativo
ANA	Negativo
ANCA	Negativo
Inmunofijación	Negativo
Anticuerpo antitransglutaminasa	Negativo

Tabla 10. Inmunológico



Examen	Resultado
Test del sudor	Negativo

Tabla 11. Otros exámenes

Con estos exámenes se descartaron una amplia variedad de enfermedades sistémicas que pueden ocasionar una inmunodeficiencia secundaria (Ver Anexo: Tabla 14). Por ejemplo, debido a que la paciente tenía una anemia normocítica normocrómica se tendría que descartar mieloma múltiple ya que se ha visto que los pacientes con mieloma múltiple presentan este tipo de anemia en un 73% de ocasiones cuando se realiza el diagnóstico o hasta en 97% durante todo el transcurso de la enfermedad (Rajkumar, 2018). De esta manera se buscó descartar enfermedades como: mieloma múltiple (electroforesis de proteínas y  $\beta 2$  microglobulina), enfermedad granulomatosa crónica (test de dihidrorodamina), fibrosis quística (test de sudor). En el resultado del coproparasitario se evidenció una infección por *Giardia lamblia* que en relación a la historia clínica de la paciente nos indicó una infección crónica por este patógeno.

## Valoración tipo de inmunodeficiencia

Para determinar el tipo de inmunodeficiencia se solicitó una evaluación de inmunoglobulinas.

	Valor del paciente	Valor referencial
IgG	4.3g/l	7-18g/l
IgA	0.3g/l	0.7-3.5g/l
IgM	0.6g/l	0.4-2.6g/l

Tabla 12. Evaluación de Inmunoglobulinas

Con estos resultados se encontró que la paciente tenía una hipogammaglobulinemia por lo que se empezó a buscar posibles causas de esta.

## 6. ¿Cuáles podrían ser las causas de una hipogammaglobulinemia?

Causa	Ejemplos	Edad de inicio
<b>Pérdida de proteínas</b>	Pérdida de inmunoglobulinas (enteropatía pierde proteínas, diarrea severa, síndrome nefrótico, linfangiectasia)	Mayores de 4 años
	Hipermetabolismo de inmunoglobulinas (distrofia miotónica)	
<b>Malignidad</b>	Leucemia linfocítica crónica, Síndrome de Good, tumores de células B	Mayores de 4 años
<b>Drogas</b>	Anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico, fenitoína), captopril, D-penicilamina, Sulfazalazina, azatioprina, rituximab	-
<b>Genética</b>	Inmunodeficiencia común variable, Agammaglobulinemia, inmunodeficiencia severa combinada, defectos de	Menores de 4 años (excepto la inmunodeficiencia común variable que se presenta en mayores de 4 años)

	switch de clase (síndrome de hiperIgM, CD40L), síndrome proliferativo ligado al X, hipogammaglobulinemia	
<b>Infecciones</b>	Rubeola congénita, citomegalovirus congénito, Toxoplasmosis congénita	Menores de 4 años
<b>Otros</b>	Virus de inmunodeficiencia, infección por virus de Epstein Barr, deficiencias de complemento, deficiencia de leucocitos de adhesión, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia selectiva de subclase de IgG	Cualquier edad

Tabla 13. Causas de Hipogammaglobulinemia

(Kumar & Bhatia, 2013)

Debido a que con los exámenes previamente solicitados se descarta las causas más probables y prevalentes de hipogammaglobulinemia se comenzó a sospechar en una causa primaria. Ante la aparición de la inmunodeficiencia pasada la segunda década de vida uno de los diagnósticos diferenciales más probables era la inmunodeficiencia común variable.

## **Confirmación de inmunodeficiencia común variable**

Ante la sospecha de una inmunodeficiencia común variable se realizó una citometría de flujo donde se evidenció una proporción de células CD19+/IgD-/CD27+ francamente disminuido en relación al control (Ver Anexos: Figura 5). En consideración con la historia de la paciente sumado a los constantes niveles bajos de inmunoglobulinas con una aparición en la cuarta década de la vida se consideró sugestivo de diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

### **7. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia común variable?**

La clínica de esta patología es muy variada (Ver Anexos: Figura 6). Existen ciertos autores que optan por dividir los pacientes en dos fenotipos: infeccioso y no infeccioso (Chapel, y otros, 2008). En cuanto al fenotipo infeccioso, que es sin duda el más común, presentan infecciones tanto bacterianas como micóticas (Ver Anexos: Tabla 15). Se espera que un 94% de pacientes presente este tipo de complicaciones. Las infecciones más frecuentes, sin embargo, son las infecciones por bacterias piogénicas. (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016). En cuanto a su localización las infecciones más frecuentes son la rinosinusitis (75%), otitis media (67%) y las neumonías (58%) (Hogan & Wilson, 2017). Las infecciones pulmonares recurrentes también causan que el 73% de los pacientes desarrollen complicaciones pulmonares crónicas estructurales como bronquiectasia y engrosamientos de la pared bronquial.

El fenotipo no infeccioso, por el otro lado, involucra a alteraciones de autoinmunidad, y malignidad principalmente. Se habla que un 5% de pacientes no

acuden a su primera consulta por infecciones sino por complicaciones inflamatorias o autoinflamatorias (Cunningham-Rundles, The many faces of common variable immunodeficiency, 2012). En cuanto a la autoinmunidad que se presenta en un 20-25% de pacientes (Hogan & Wilson, 2017), se puede manifestar como citopenias autoinmunes, neutropenia, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica, diabetes mellitus tipo I, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016). Siendo la más común de estas la trombocitopenia inmune, se ha encontrado que estas tienden a tener una buena respuesta al tratamiento con rituximab (Gobert, y otros, 2011) (Ver Anexos: Figura 7). En múltiples estudios se ha evidenciado un incremento de riesgo de cáncer en estos pacientes de hasta 5 veces más que la población general, especialmente del linfoma de células B (Vajdic, y otros, 2010). Estos pacientes también tienden a ser propensos a desarrollar alteraciones inmunes relacionadas a la atopia como alergias alimentarias, eczema, asma, entre otras.

Finalmente, otra de las manifestaciones de esta enfermedad es la infiltración granulomatosa. Los pacientes pueden desarrollar granulomas no caseosos en los nódulos linfáticos u en órganos sólidos. Se cree que hasta un 20% de pacientes pueden presentar este tipo de manifestación (Ardeniz & Cunningham-Rundles, 2009).

## **8. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable?**

Existen 4 tipos de criterios que tienen que seguirse:

- a) Criterios Mayores (deben cumplir con todos los criterios)

- a. Inicio de inmunodeficiencia pasados los 4 años
  - b. Niveles de IgG séricos  $<4.5\text{g/L}$  para adultos o en el percentil 2.5 para la edad. Generalmente se presenta con niveles de IgA más bajos del límite normal para la edad
  - c. Exclusión de otras causas de falla de producción de inmunoglobulinas
- b) Criterios Clínicos como resultado de una falla de respuesta inmune (debe cumplir con al menos 1 de los siguientes)
- a. Infecciones severas, inusuales o recurrentes
  - b. Bronquiectasias o enfermedad crónica sinusal o desordenes autoinmunes
  - c. Baja respuesta a antibióticos
  - d. Infecciones bacterianas a pesar de recibir profilaxis antibiótica
  - e. Falla en la vacunación y re-infección
- c) Criterios de laboratorio (debe cumplir al menos 3 de los siguientes)
- a. Presencia de células B pero niveles muy bajos de células B de memoria o de células B “switched”
  - b. Deficiencia de IgG3 ( $<0.2\text{g/l}$ )
  - c. Ausencia de respuesta de anticuerpos hacia antígenos proteicos luego de inmunización o exposición de antígenos en al menos ensayos
  - d. Ausencia de isohemaglutininas (en pacientes no grupo sanguíneo AB)
  - e. Serología positiva para autoinmunidad

- d) Criterios histológicos (criterios de apoyo pero no necesarios para el diagnóstico)
- a. Neumonitis intersticial linfoide
  - b. Hiperplasia nodular regenerativa intestinal
  - c. Hiperplasia nodular regenerativa hepática
  - d. Ausencia de células plasmáticas en biopsia intestinal

(Kumar & Bhatia, 2013)

Teniendo en cuenta los criterios de diagnóstico de esta patología también se necesitó demostrar la ausencia de respuestas de IgG a 2 vacunas proteicas al igual que la valoración de isohemaglutininas. Estos resultados en conjunto con la citometría de flujo donde se evidenció una reducción de células B de memoria permitieron establecer un diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

**9. ¿Por qué no se realiza el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable antes de los 4 años?**

El diagnóstico de esta patología no se lo puede realizar antes de los 4 años debido a que existe una patología altamente prevalente presente en los primeros años llamado hipogammaglobulinemia de la infancia que puede confundirse con la inmunodeficiencia común variable (Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016).



### **10. ¿Cuál es la patogénesis de la inmunodeficiencia común variable?**

Aunque el mecanismo exacto de la inmunodeficiencia común variable no se conozca en su totalidad existen múltiples hipótesis. Existe una gran variedad de defectos inmunológicos (Ver Anexos: Tabla 16) que se pueden presentar en la inmunodeficiencia común variable, sin embargo, el más común y característico de esta es el defecto de células B que lleva a una falla de producción de inmunoglobulinas. La alteración que existe a nivel de la inmunidad humoral existe por una disfunción en la diferenciación de las células B de memoria al igual que de las células plasmáticas. Esto, al igual que una falla en la hipermutación somática de las células B, causa la característica hipogammaglobulinemia. (Cunningham-Rundles, Pathogenesis of common variable immunodeficiency, 2018) (Cunningham, 2017).

En este tipo de inmunodeficiencia, sin embargo, no solo existe alteración humoral. También se ha encontrado alteraciones a nivel de la inmunidad innata. Puede existir un defecto severo en la diferenciación, maduración y funcionamiento de células dendríticas con una disminución de moléculas co-estimuladoras para la estimulación de células T al igual que una reducción de células NK. Inclusive se han encontrado defectos fenotípicos y funcionales en las células T (Kumar & Bhatia, 2013).

### **11. ¿Cuál es el tratamiento adecuado en este tipo de patologías?**

El tratamiento oportuno para esta patología es vital para evitar las complicaciones pulmonares que pueden terminar afectando la mortalidad y la morbilidad de los pacientes. La base para el tratamiento involucra al remplazo de inmunoglobulina. Teniendo en cuenta que la patología involucra una disminución de producción de inmunoglobulinas se recomienda el remplazo de inmunoglobulinas para todos

aquellos pacientes que tengan una substancial deficiencia en su producción. Esto quiere decir que tienen valores de IgG dos desviaciones estándar por debajo de la media y una baja respuesta a vacunas proteicas y con polisacáridos. Para aquellos pacientes con niveles mayores de IgG y con una respuesta a las vacunas se puede posponer el remplazo de inmunoglobulina (Cunningham-Rundles, How I treat common variable deficiency, 2010). La vía intravenosa es recomendada en los pacientes con una dosis inicial de 300-600 mg/kg cada 3-4 semanas. Debido a que los pacientes con una infección tienden a tener reacciones adversas a la inmunoglobulina se busca primero tratar la infección y luego otorgar la inmunoglobulina. Para los pacientes que tienden a tener reacciones adversas se puede iniciar una pre-medicación con difenhidramina y acetaminofén para aminorar estas molestias. Aunque la vida media de la inmunoglobulina es de 30 días existe variabilidad entre los pacientes y se logran mantener niveles estables a partir de los 3-6 meses de tratamiento por lo que se miden los niveles de IgG a los 6 meses de la primera dosis y 6 meses después. Los niveles de IgG deberían llegar por lo menos a la mitad del rango normal y el paciente debería presentar una disminución de las infecciones recurrentes.

Existen ciertas indicaciones para dosis mayores de inmunoglobulinas entre las cuales están:

- a) Infecciones mayores continuas como sinusitis refractaria pueden necesitar dosis iniciales de mg/kg
- b) Enfermedad pulmonar crónica
- c) Enteropatía

De igual manera, en pacientes que durante el tratamiento desarrollan complicaciones autoinmunes hematológicas se pueden necesitar dosis de hasta

1gr/kg de inmunoglobulina intravenosa. Generalmente se recomienda incrementar la dosis cuando se necesita en intervalos de 5-10gr luego de los primeros 6 meses de tratamiento.

La inmunoglobulina permite reducir el número de infecciones, disminuye el uso de antibiótico y disminuye la necesidad de hospitalización en los pacientes con esta patología. Aunque no se ha logrado establecer una asociación se cree que el uso de esta medicación también disminuye la progresión de la enfermedad pulmonar crónica. No se recomienda profilaxis antibiótica en pacientes con inmunodeficiencia debido a que no han existido estudios que muestren su eficacia para prevenir infecciones (Ahn & Cunningham-Rundles, Treatment and prognosis of common variable immunodeficiency, 2017).

## **12. ¿Cuáles son las principales complicaciones de esta patología?**

A pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad muchas veces existe una demora en el diagnóstico de hasta 10 años desde el inicio de los síntomas. Esto se debe no solo a una falta de educación médica alrededor de este tema sino también por la gran variabilidad de presentación de esta. Esta demora en el diagnóstico agrava una de las principales complicaciones relacionadas a la patología, la enfermedad pulmonar crónica. Se han visto una gran variedad de afectaciones pulmonares en esta patología pero todas vienen a darse debido a la recurrencia de las infecciones pulmonares y su respuesta inflamatoria. Se habla que un 73% de los pacientes llega a desarrollar este tipo de complicaciones (Kumar & Bhatia, 2013).

Otra complicación común en pacientes con inmunodeficiencia común variable es la malignidad. Un estudio en Australia demostró que pueden llegar a tener un riesgo

hasta 5 veces mayor que la población general en desarrollar cáncer (Vajdic, y otros, 2010). Aunque no se ha encontrado una respuesta fisiopatológica de esta propensión, se ha encontrado que células de estos pacientes son más susceptibles a la irradiación, lo que podría explicar parcialmente su predisposición a la malignidad (Kumar & Bhatia, 2013). Finalmente, otra complicación altamente prevalente en los pacientes con este tipo de patología es la enfermedad granulomatosa.

El pronóstico de esta patología ha variado inmensamente desde la aparición de la inmunoglobulina desde los años 70, teniendo una mortalidad con un seguimiento de 40 años de 15-19% (Chapel, y otros, 2008). La edad media de muerte en estos pacientes se ha visto que vacila entre los 44 años para las mujeres y los 42 años para los hombres. La causa de muerte para estos pacientes generalmente se da por falla respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, malignidad (linfoma, especialmente) e infecciones. (Cunningham-Rundles, The many faces of common variable immunodeficiency, 2012).

## CONCLUSIÓN

Este caso interactivo permite un análisis y discusión de un tema vital que necesita ser más abordado en la comunidad médica debido a su alta prevalencia. A través de este trabajo se puede reforzar los conocimientos sobre cuando sospechar una patología como una inmunodeficiencia primaria y por ende cuando comenzar a investigar una posible causa de infecciones a repetición. Se describe el caso de una paciente de 30 años que se presenta por una neumonía, durante la historia clínica se evidencia varias alertas sobre una posible inmunodeficiencia como el de 2 neumonías en los últimos 3 años, infección por un patógeno inusual ya previamente vacunado e infecciones gastrointestinales recurrentes y de difícil tratamiento. Luego de descartar causas para una inmunodeficiencia secundaria se evidenció una hipogammaglobulinemia. Debido a que la inmunodeficiencia común variable es un diagnóstico de exclusión se buscó, de la misma forma, descartar otras posibles causas antes de hacer una citometría que en conjunto con otras pruebas permitieron confirmar un diagnóstico de inmunodeficiencia común variable.

La importancia de este caso radica, como se indica previamente, su alta prevalencia y su habitual demora en el diagnóstico. Esta demora afecta gravemente el pronóstico del paciente debido a sus posibles complicaciones relacionadas a las infecciones a repetición.

# ANEXOS

© 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

## Conditions associated with secondary immunodeficiency

<b>Immunosuppressive therapy</b>
Cytotoxic chemotherapy for malignancy
Treatment of autoimmune disease
Bone marrow ablation prior to transplantation
Treatment or prophylaxis of graft-versus-host disease following bone marrow transplantation
Treatment of rejection following solid organ transplantation
<b>Microbial infection</b>
Viral infection
HIV, AIDS
Measles
Herpes group viruses (HSV 1 or 2, EBV, CMV, VZV)
Bacterial infection (superantigens)
Mycobacterial infection
Parasitic infestation
<b>Malignancy</b>
Hodgkin disease
Chronic lymphocytic leukemia
Multiple myeloma
Solid tumors
<b>Disorders of biochemical homeostasis</b>
Diabetes mellitus
Renal insufficiency/dialysis
Hepatic insufficiency/cirrhosis
Malnutrition
<b>Autoimmune disease</b>
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
<b>Trauma</b>
Burns
<b>Environmental exposure</b>
Radiation
Ionizing
Ultraviolet
Toxic chemicals
<b>Other</b>
Pregnancy
Stress*
Asplenia/hyposplenism
Allogeneic blood transfusion
Aging†

HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; HSV 1/2: herpes simplex viruses 1 or 2; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus; VZV: varicella-zoster virus.

\* Stress has been associated with an increased risk of infection, perhaps due to the effects of the endogenous stress cortisol response on the immune system.

† Aging has been associated with relative immunodeficiency, with reductions in cellular and humoral adaptive immune responses. Refer to the UpToDate topic on immune function in older adults.

Graphic 71244 Version 7.0

Tabla 14. Condiciones asociadas a una inmunodeficiencia secundaria.

(Bonilla, 2017)

Table 1. Common infections seen in common variable immunodeficiency.	
Manifestations	Infectious agent
Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catharralis</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Sinusitis, bronchitis, otitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catharralis</i>
Gastrointestinal tract infections (diarrhea, enteritis, gastritis, and so on)	<i>Giardia lamblia</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Central nervous system (meningitis, encephalitis, and so on)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenza</i> <i>Neisseria meningitidis</i> Enteroviruses (ECHO)
Skin (shingles, wart)	Herpes zoster Human papilloma virus
Joint infection	<i>Mycoplasma spp.</i>
Liver	Hepatitis virus
Sepsis	<i>S. pneumoniae</i>
Others (abscesses, oral thrush)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>
Data taken from [3,11,80–82].	

Tabla 15. Infecciones comunes presentes en la inmunodeficiencia común variable.

(Kumar & Bhatia, 2013)

**Table 4. Immunological defects in common variable immunodeficiency.**

Immunological defect	
Innate immunity	<p>Altered distribution and reduced number of blood DCs</p> <p>Impaired maturation of myeloid derived DCs, decreased levels of co-stimulatory molecules and reduced secretion of IL-12 by DC causing defective antigen presentation and T-cell activation</p> <p>Diminished number and alteration in distribution of plasmacytoid DCs</p> <p>Defective TLR9 activation hence impaired recognition of DNA containing CpG motifs from virus and bacteria and stimulus for B cells for immunoglobulin production</p> <p>Dysfunctional TLR7 and TLR8 signaling</p> <p>Reduced CD1d restricted invariant NKT cells</p>
T cells	<p>Reduction of total CD4<sup>+</sup> T cell, naive CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> subset and CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-cell counts</p> <p>Increase in CD8<sup>+</sup> T cell number and inverted CD4/CD8 T cell ratio</p> <p>Oxidative stress in CD4<sup>+</sup> T cells due to persistent TNF activation and decreased levels of glutathione</p> <p>Impaired secretion of the cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 and IFN-<math>\gamma</math> along with increased levels of granzyme B</p> <p>Reduced expression of surface molecules (e.g., CD40L, L-selectin, attractin and defective T-cell receptor signaling)</p> <p>Reduced generation of antigen-specific memory T cells</p> <p>Increased T-cell apoptosis</p>
B cells	<p>Reduction in total number of peripheral B cells and impaired terminal B-cell differentiation in to memory B and plasma cells</p> <p>Reduction of class switched CD27<sup>+</sup> memory B cells</p> <p>Failure in somatic hypermutation leading to severe reduction in the generation of high-affinity antibodies</p> <p>Failure of B cells to differentiate into antibody secreting plasma cells</p> <p>Impaired upregulation of the co-stimulatory molecules CD70 and CD86 on B cells</p> <p>Defective B-cell receptor activation in response to T-cell stimuli</p>

Tabla 16. Defectos inmunológicos en la inmunodeficiencia común variable.

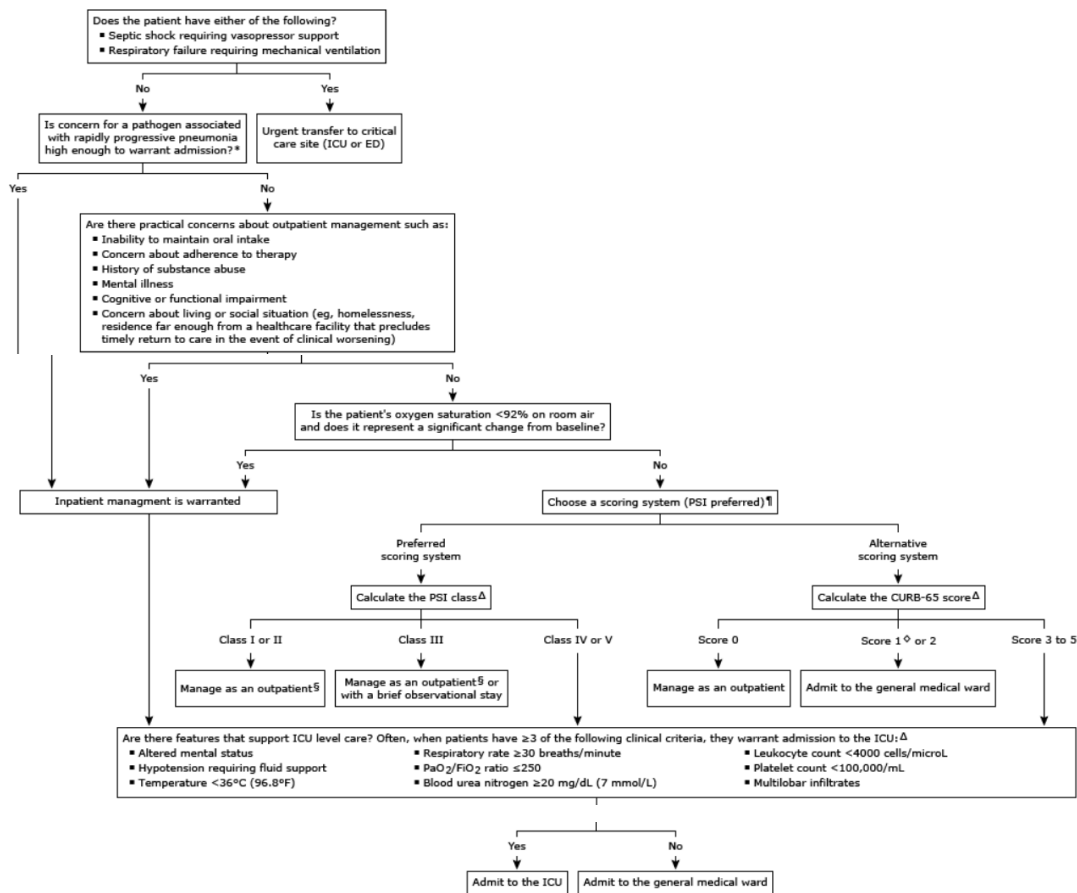
(Kumar & Bhatia, 2013)





*Figura 1. Radiografía de la paciente*

**Community-acquired pneumonia: Determining the appropriate site of treatment in adults**



ICU: intensive care unit; ED: emergency department; PSI: Pneumonia Severity Index.

\* Although a definitive etiologic diagnosis is often not established until after the site of treatment decision has been made, clinical or epidemiologic evidence favoring a pathogen associated with rapidly progressive pneumonia (eg, post-influenza bacterial pneumonia, severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, avian influenza [eg, H5N1, H7N9], *Legionella pneumoniae*) should be considered and, if deemed likely, warrant hospital admission.

¶ Among the available scoring systems for determining the need for admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP), we prefer the PSI because it the best studied and validated. If a less complex scoring system is desired, the CURB-65 score is a reasonable alternative, although its effectiveness and safety in guiding the initial site of treatment have not been empirically assessed. Refer to the UpToDate topic on assessing severity and determining the appropriate site of care in patients with CAP for additional details and to access PSI and CURB-65 calculators.

Δ Scoring systems, such as the PSI and CURB-65, and clinical criteria are intended to supplement rather than override the judgment of the physician. Factors other than the predictors included in the rules and the clinical criteria may be important when making an admission decision or selecting the site of inpatient care. As examples, patients with early signs of sepsis or rapidly progressive illness are not well represented by severity scores. Patients with these features may warrant hospitalization and/or ICU admission regardless of score. Conversely, older age may be overrepresented in severity scores; this should be taken into account when determining site of care.

◊ Using the CURB-65 score, if the patient has a score of 1 because he or she is ≥65 years of age and he or she has no major comorbidities, hospital admission is not necessarily indicated.

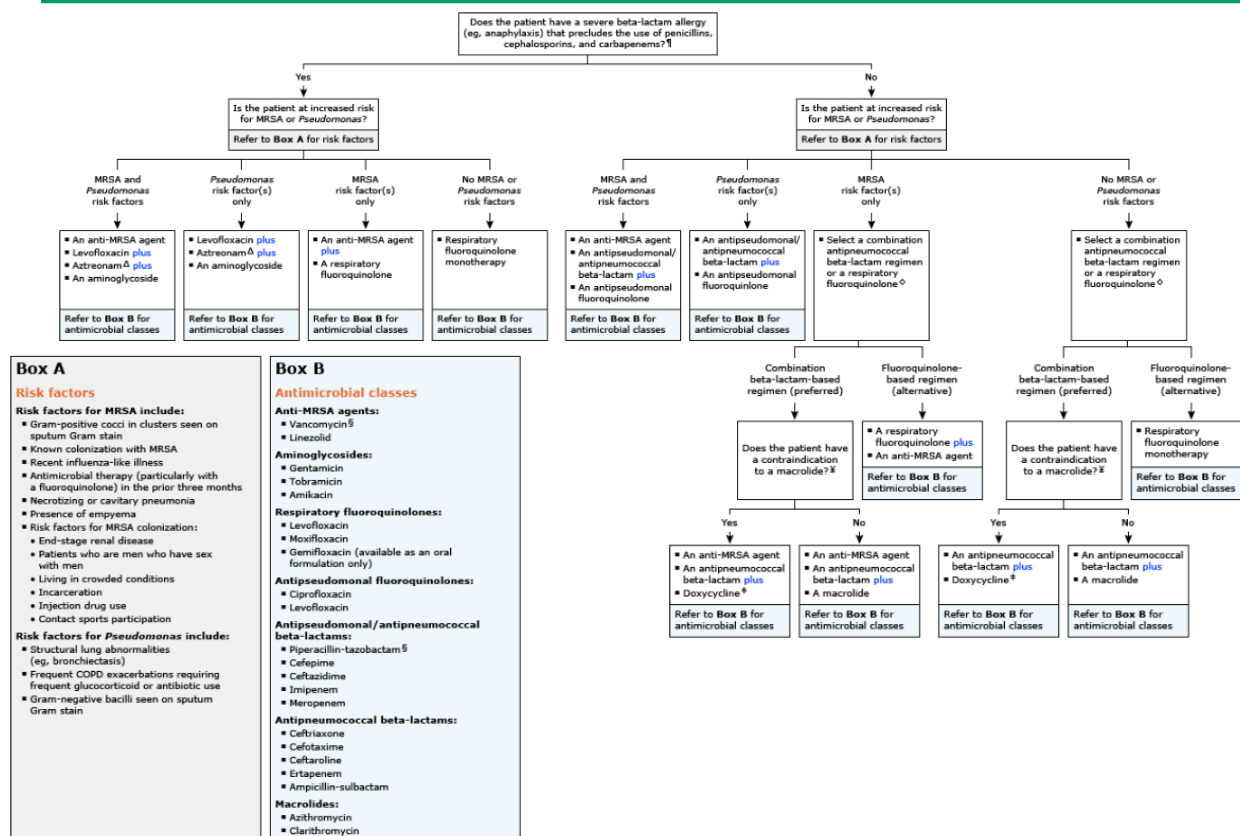
§ Some PSI class II and III patients may benefit from in-home health care support, also termed "hospital-at-home," (eg, a visiting nurse, intravenous fluids, intravenous antibiotics).

Graphic 113076 Version 3.0

Figura 2. Algoritmo para determinar el sitio apropiado para el tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad en adultos.

(Thomas, 2018)

## Community-acquired pneumonia: Empiric antibiotic selection for adults admitted to the general medical ward\*



MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

\* This algorithm is intended for patients in whom admission to a general medical ward is considered appropriate. Refer to related UpToDate content to determine the site of care. Antibiotics should be administered as soon as possible after diagnosing community-acquired pneumonia (CAP). If the etiology of CAP has been identified based upon reliable microbiologic methods and there is no laboratory or epidemiologic evidence of coinfection, treatment regimens should be simplified and directed to that pathogen.

¶ Individuals with a past reaction to penicillin that was mild (not Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]) and did not have features of an IgE-mediated reaction can receive a broad-spectrum (third- or fourth-generation) cephalosporin or carbapenem safely.

Δ Empiric therapy with aztreonam plus levofloxacin plus an aminoglycoside is generally appropriate for patients who warrant antipseudomonal coverage but have beta-lactam allergies that preclude the use of penicillins, cephalosporins, and carbapenems. However, patients with a prior life-threatening or anaphylactic reaction to ceftazidime should not be given aztreonam unless evaluated by an allergy specialist because of the possibility of cross-reactivity. Such patients can receive levofloxacin plus an aminoglycoside for antipseudomonal coverage in the interim.

◊ Combination therapy with a beta-lactam plus a macrolide and monotherapy with a respiratory fluoroquinolone are of generally comparable efficacy for CAP overall. However, many observational studies have suggested that beta-lactam plus macrolide combination regimens are associated with better clinical outcomes in patients with severe CAP, possibly due to the immunomodulatory effects of macrolides. Furthermore, the severity of adverse effects (including the risk for *Clostridium difficile* infection) and the risk of selection for resistance in colonizing organisms are generally thought to be greater with fluoroquinolones than with the combination therapy regimens. For both of these reasons, we generally prefer combination therapy with a beta-lactam plus a macrolide rather than monotherapy with a fluoroquinolone. Nevertheless, cephalosporins and other antibiotic classes also increase the risk of *C. difficile* infection. Recent antibiotic use should also inform the decision about the most appropriate regimen; if the patient has used a beta-lactam in the prior three months, a fluoroquinolone should be chosen, if possible, and vice versa.

§ The combination of vancomycin and piperacillin-tazobactam has been associated with acute kidney injury. In patients who require an anti-MRSA agent and an antipseudomonal/antipseumococcal beta-lactam, options include using a beta-lactam other than piperacillin-tazobactam (eg, cefepime or ceftazidime) or, if piperacillin-tazobactam is favored, using linezolid instead of vancomycin.

¶ Examples of contraindications include increased risk for a prolonged QT interval and allergy.

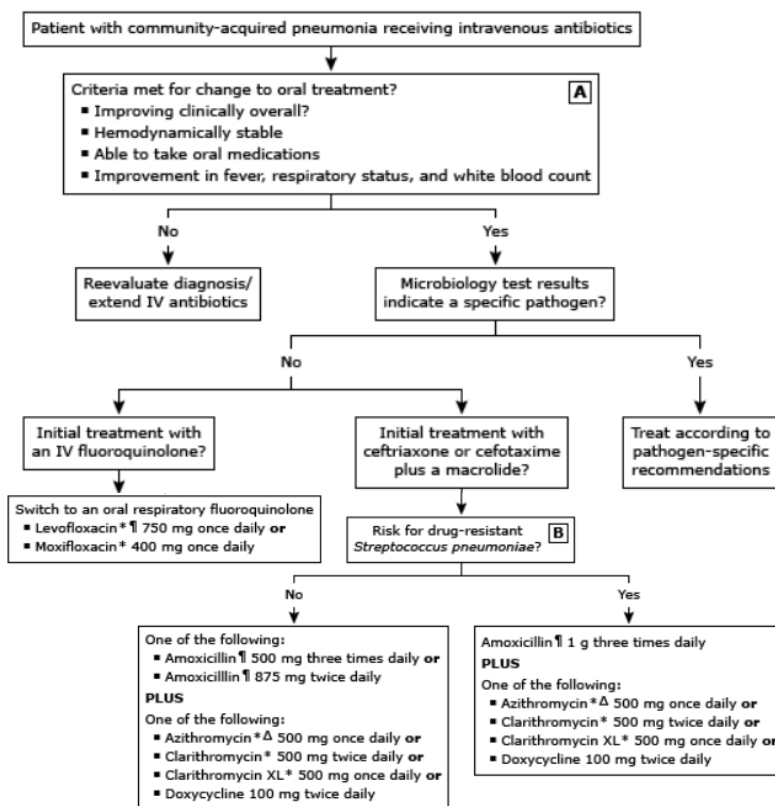
‡ Doxycycline should not be used in pregnant women.

Graphic 112543 Version 2.0

Figura 3. Algoritmo de tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad para pacientes con necesidad de tratamiento hospitalario.

(Thomas, 2018)

## Transitioning inpatients with community-acquired pneumonia from IV to oral antibiotics



(A) Patients should show some clinical response before switching to oral medications. Fever may persist with lobar pneumonia. Cough from pneumococcal pneumonia may not clear for a week; abnormal chest radiograph findings usually clear within 4 weeks but may persist for 12 weeks in older individuals and those with underlying pulmonary disease.

(B) Risk factors for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* are:

- Age >65 years
- Beta-lactam, macrolide, or fluoroquinolone therapy within the past three to six months
- Alcoholism
- Medical comorbidities
- Immunosuppressive illness or therapy
- Exposure to a child in a daycare center

\* Generally avoid in patients with known QT interval prolongation or risk factors for QT interval prolongation.

¶ Dose adjustment is necessary in patients with renal insufficiency.

Δ If the patient has already received 1.5 g of azithromycin, atypical coverage can be discontinued.

Graphic 89822 Version 3.0

Figura 4. Algoritmo de transición de tratamiento para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de IV a oral.

(Thomas, 2018)

Escuela de Medicina Universidad San Francisco de Quito  
Laboratorio de Inmunología



**Reporte Citometría de Flujo**

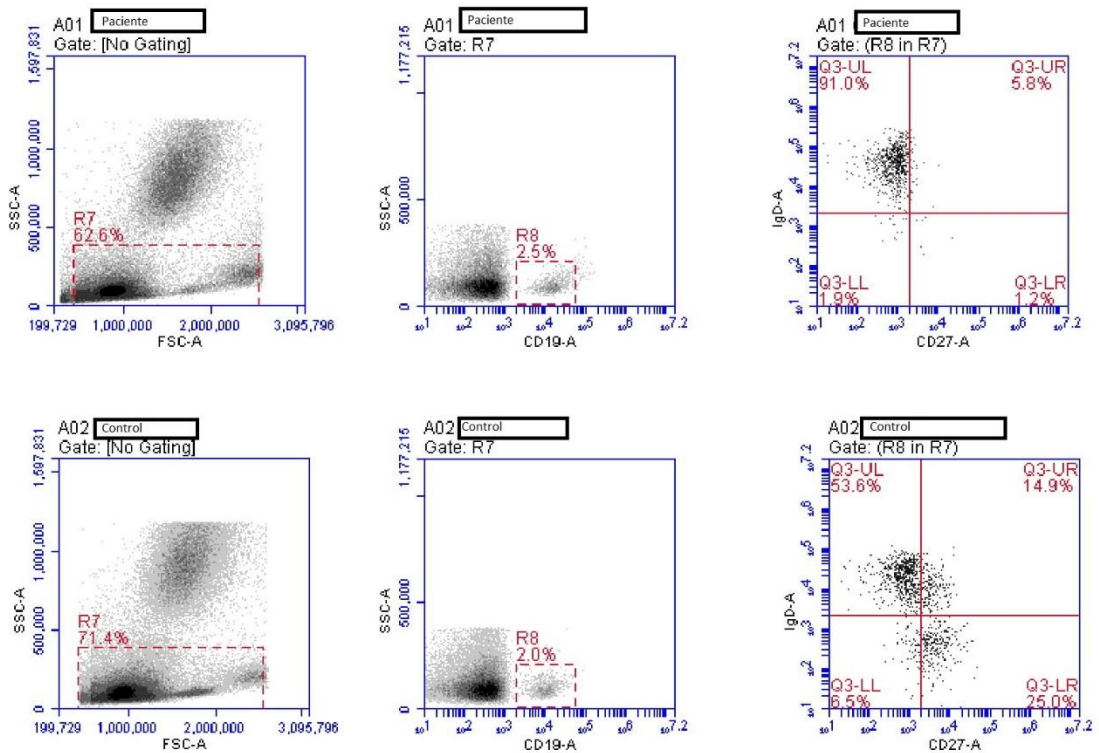
Paciente:

Fecha: 29 Mayo de 2016

Tipo de Muestra: Sangre periférica en EDTA

Marcadores: panel de células B

1. CD19/IgD/CD27



**Resultado:** La proporción de células Cd19+/IgD-/CD27+ en la paciente se encuentra francamente disminuido en relación al control.

Figura 5. Citometría de flujo del paciente.

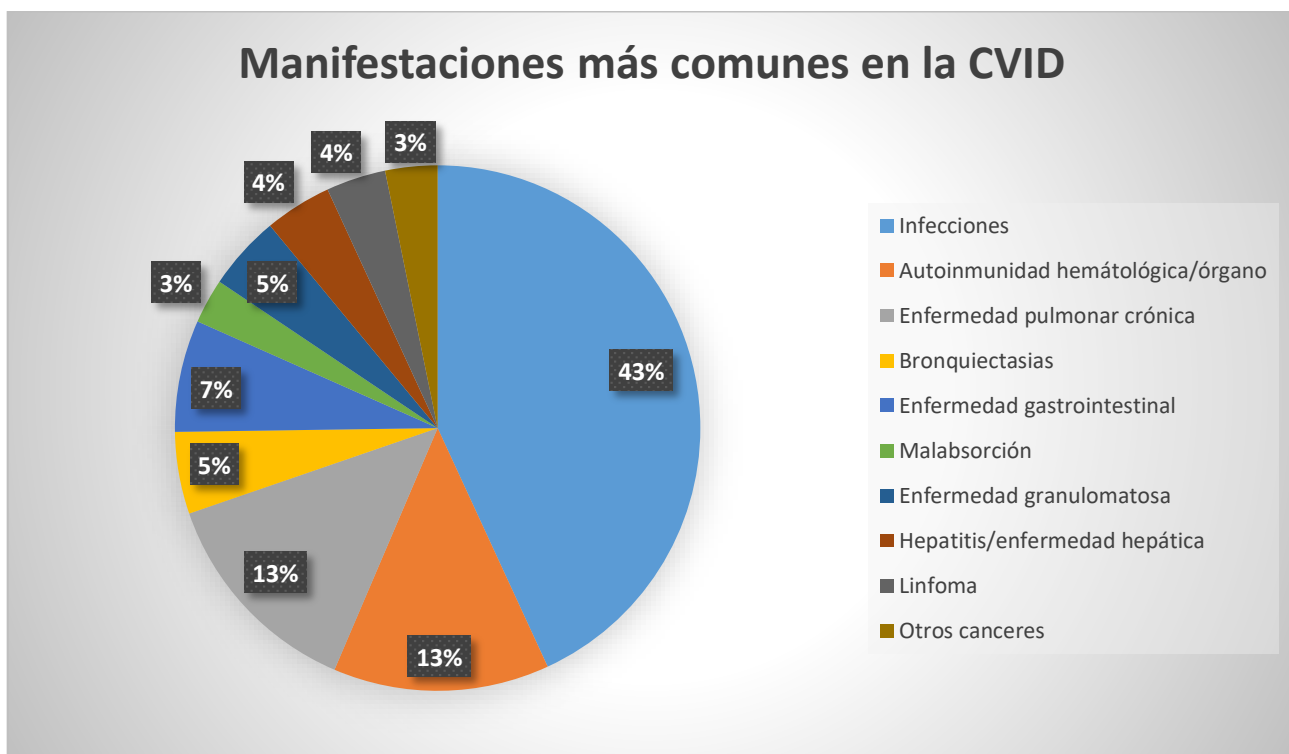
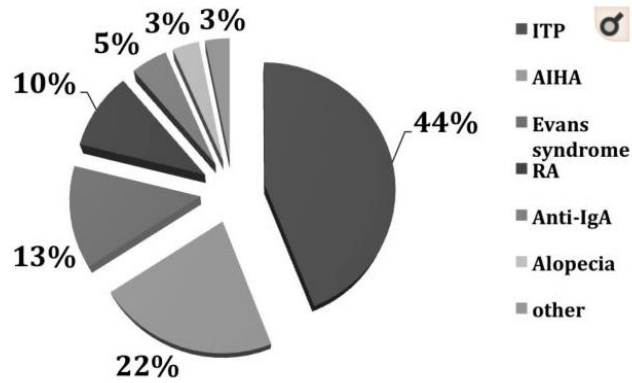


Figura 6. Manifestaciones más comunes en la inmunodeficiencia común variable.

(Ahn & Cunningham-Rundles, Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults, 2016)



#### Autoimmunity in CVID

Of 473 patients with CVID, 134 (28.6%) had autoimmunity.<sup>6</sup> The main autoimmune diseases are shown here. In the category "other" are included neutropenia, pernicious anemia, anticardiolipin Ab, antiphospholipid syndrome, diabetes mellitus, juvenile rheumatoid arthritis, uveitis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid disease, lichen planus, vasculitis, vitiligo, and psoriasis. ITP indicates immune thrombocytopenia; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; RA, rheumatoid arthritis.

Figura 7. Autoinmunidad en la inmunodeficiencia común variable.

(Cunningham-Rundles, The many faces of common variable immunodeficiency, 2012)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahn, S., & Cunningham-Rundles, C. (16 de Abril de 2016). *Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults?search=comun%20variable&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults?search=comun%20variable&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Ahn, S., & Cunningham-Rundles, C. (17 de Marzo de 2017). *Treatment and prognosis of common variable immunodeficiency*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-common-variable-immunodeficiency?search=comun%20variable&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-common-variable-immunodeficiency?search=comun%20variable&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
- Ardeniz, O., & Cunningham-Rundles, C. (Noviembre de 2009). *Granulomatous disease in common variable immunodeficiency*. Obtenido de UpToDate: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760682/>
- Bartlett, J. (Julio de 2018). *Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1)



Bonilla, F. (08 de Agosto de 2017). *Secondary immunodeficiency due to underlying disease states, environmental exposures, and miscellaneous causes*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-due-to-underlying-disease-states-environmental-exposures-and-miscellaneous-causes?search=hipogammaglobulinemia&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-due-to-underlying-disease-states-environmental-exposures-and-miscellaneous-causes?search=hipogammaglobulinemia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)

Chapel, H., Lucas, M., Lee, M., Bjorkander, J., Webster, D., Grimbacher, B., . . .

Hammarstrom, L. (2008). *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Obtenido de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319398/>

Cunningham, C. (03 de Noviembre de 2017). *Pathogenesis of common variable immunodeficiency*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-common-variable-immunodeficiency?search=comun%20variable&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-common-variable-immunodeficiency?search=comun%20variable&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)

Cunningham-Rundles, C. (2010). *How I treat common variable deficiency*. Obtenido de Blood Journal: <http://www.bloodjournal.org/content/116/1/7?sso-checked=true>

Cunningham-Rundles, C. (2012). *The many faces of common variable immunodeficiency*. Obtenido de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066657/>

Cunningham-Rundles, C. (2018). *Pathogenesis of common variable immunodeficiency*.

Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-common-variable-immunodeficiency?topicRef=3928&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-common-variable-immunodeficiency?topicRef=3928&source=see_link)

File, T. (Julio de 2018). *Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization*. Obtenido de UpToDate:

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=neumonia&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=neumonia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1)

Gobert, D., Bussel, J., Cunningham-Rundles, C., Galicier, L., Dechartres, A., Berezne, A.,

. . . Michel, M. (2011). *Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients*. Obtenido de NCBI:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981575/>

Hausmann, O., & Warnatz, K. (2014). *Immunodeficiency in adults a practical guide for the allergist*. Obtenido de NCBI:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479546/>

Hogan, M. B., & Wilson, N. (21 de Marzo de 2017). *Common variable*

*immunodeficiency in children*. Obtenido de UpToDate:

[https://www.uptodate.com/contents/common-variable-immunodeficiency-in-children?search=inmunodeficiencia%20comun%20variable&source=search\\_result&selectedTitle=4~91&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/common-variable-immunodeficiency-in-children?search=inmunodeficiencia%20comun%20variable&source=search_result&selectedTitle=4~91&usage_type=default&display_rank=4)

Kumar, Y., & Bhatia, A. (2013). *Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures*. Obtenido de Research Gate:

[https://www.researchgate.net/publication/257837660\\_Comment\\_on\\_Common\\_variable\\_immunodeficiency\\_in\\_adults\\_Current\\_diagnostic\\_protocol\\_and\\_laboratory\\_measures](https://www.researchgate.net/publication/257837660_Comment_on_Common_variable_immunodeficiency_in_adults_Current_diagnostic_protocol_and_laboratory_measures)

Marrie, T., & File, T. (Julio de 2018). *Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults*. Obtenido de UpToDate:

[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7)

Pasternack, M. (11 de Abril de 2018). *Approach to the adult with recurrent infections*.

Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-recurrent-infections?search=inmunodeficiencia%20adultos&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H8541561](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-recurrent-infections?search=inmunodeficiencia%20adultos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8541561)

Patel, Z., & Hwang, P. (Julio de 2018). *Acute sinusitis and rhinosinusitis in adults:*

*Clinical manifestations and diagnosis*. Obtenido de UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sinusitis%20en%20adultos&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sinusitis%20en%20adultos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

Rajkumar, V. (14 de Septiembre de 2018). *Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma*. Obtenido de UpToDate:

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-multiple->

myeloma?search=mieloma%20multiple&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1#H3

Thomas, M. (Agosto de 2018). *Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting*. Obtenido de UpToDate:

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-in-the-outpatient-setting?search=pneumonia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-in-the-outpatient-setting?search=pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Vajdic, C., Mao, L., van Leeuwen, M., Kirkpatrick, P., Grulich, A., & Riminton, S. (26 de Agosto de 2010). *Are antibody deficiency disorders associated with a narrow range of cancers than other forms of immunodeficiency?* Obtenido de UpToDate: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466855/>